

38-42

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : <b>A61K 9/00</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/12600</b>
			(43) Date de publication internationale: 10 avril 1997 (10.04.97)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/01555</b> (22) Date de dépôt international: 4 octobre 1996 (04.10.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/11732                      5 octobre 1995 (05.10.95) <b>FR</b> (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>LABORATOIRE INNOTHERA, S.A. [FR/FR]; 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR).</b> (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): <b>MEIGNANT, Catherine [FR/FR]; 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR).</b> (74) Mandataire: <b>DUPUIS-LATOUR, Dominique; Cabinet Bardhile, Pagenberg &amp; Partner, 45, avenue Montaigne, F-75008 Paris (FR).</b>		(81) Etats désignés: <b>AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, FI, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.          Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(54) Title: <b>UNIT GALENICAL FORM FOR LOCAL HORMONOTHERAPY OF VAGINAL DRYNESS</b>			
(54) Titre: <b>FORME GALENIQUE UNITAIRE POUR HORMONOTHERAPIE LOCALE DE LA SECHERESSE VAGINALE</b>			
(57) Abstract			
<p>This galenical form is intended to a local treatment, essentially non systemic, of the vaginal dryness, particularly in menopausal women. It comprises a free natural oestrogen, particularly in micronized or vectorized, selected amongst <math>17\beta</math>-estradiol and its salts in solution or in suspension in a lipophilic agent, with an oestrogen contents corresponding to a unit dose equivalent to <math>15\ \mu\text{g}</math> at the most, preferably less than <math>10\ \mu\text{g}</math> of <math>17\beta</math> estradiol, a bioadhesive gelifying hydrophilic agent, a gelifying agent of the lipophilic agent and a hydrodispersible agent. It comprises on the one hand, in the form of a soft capsule, an external solid hard or soft envelope containing gelatine and glycerin and, on the other hand, a liquid or semi-liquid internal phase containing the lipophilic agent with the oestrogen in solution or in suspension, the bioadhesion agent and the gelifying hydrophilic agent of the lipophilic agent. In a sustained release ovule form, it comprises a solid hard or semi-soft non aqueous homogeneous phase containing the lipophilic agent with the oestrogen in solution or in suspension, the hydrophilic bioadhesive gelifying agent, the gelifying agent of the lipophilic agent and the hydrodispersible agent.</p>			
(57) Abrégé			
<p>Cette forme galénique est destinée à un traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale, notamment chez la femme ménopausée. Elle comprend un estrogène naturel libre, notamment micronisé, ou bien vectorisé, choisi parmi le <math>17\beta</math>-estradiol et ses sels en solution ou en suspension dans un agent lipophile, avec une teneur en estrogène correspondant à une dose unitaire équivalente d'au plus <math>15\ \mu\text{g}</math>, de préférence moins de <math>10\ \mu\text{g}</math>, de <math>17\beta</math>-estradiol, un agent hydrophile gélifiant bioadhésif, un agent gélifiant de l'agent lipophile et un agent hydrodispersible. Sous forme de capsule molle, elle comprend, d'une part, une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine et de la glycérine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant l'agent lipophile avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent de bioadhésion et l'agent hydrophile gélifiant de l'agent lipophile. Sous forme d'ovule à libération prolongée, elle comprend une phase homogène solide dure ou semi-molle non aqueuse contenant l'agent lipophile avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent hydrophile gélifiant bioadhésif, l'agent gélifiant de l'agent lipophile et l'agent hydrodispersible.</p>			

6 060,077

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**Forme galénique unitaire  
pour hormonothérapie locale de la sécheresse vaginale**

L'invention concerne une spécialité pharmaceutique pour le traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale.

On connaît les inconvénients de la sécheresse vaginale, notamment  
5 chez la femme ménopausée : dyspareunie, atrophie urogénitale pouvant entraîner des perturbations de la fonction urinaire, risques d'infection en raison d'une flore insuffisamment développée.

L'un des buts de l'invention est de proposer une spécialité convenant à un traitement essentiellement non systémique, qui se distingue  
10 donc des traitements d'hormonothérapie substitutive, où l'hormone peut être administrée *per os*, par voie transcutanée ou par administration intravaginale.

À l'opposé, les EP-A-0 103 995 et US-A-5 019 395 décrivent des formes galéniques pour hormonothérapie par voie générale où les compositions sont très fortement dosées en principe actif, respectivement de 4  
15 à 15 % en poids, et de 0,1 à 8 % en poids, de la spécialité.

La spécialité de l'invention se distingue en particulier des spécialités d'hormonothérapie substitutive administrées par voie vaginale, par

exemple sous forme de crèmes, comprimés ou suppositoires vaginaux, qui sont fortement dosées en estrogènes. Il s'agit simplement dans ce cas de tirer parti du meilleur passage systémique de la voie vaginale par rapport à la voie orale, compte tenu notamment d'une absence de  
5 métabolisation des estrogènes lorsque l'on utilise cette voie.

L'invention cherche au contraire à réaliser un traitement local, avec passage systémique minime ou nul, par apport direct d'un estrogène naturel, et plus particulièrement du 17 $\beta$ -estradiol, permettant de soulager les troubles locaux en évitant les effets secondaires systémi-  
10 ques susceptibles d'apparaître chez certaines patientes, notamment l'apparition d'une hyperplasie endométriale.

On a déjà proposé des traitements locaux de ce type, par exemple sous forme d'un anneau vaginal en forme de tore enfermant un estrogène qui diffuse au travers de la membrane poreuse de l'anneau, permettant ainsi une libération continue sur une longue durée.  
15

Ces anneaux présentent cependant l'inconvénient, comme tout dispositif intravaginal, d'une part d'impliquer la présence dans l'organisme d'un corps étranger non dégradable et d'autre part de nécessiter des manipulations pour sa pose et son retrait.

Il a été également proposé pour ce traitement local une forme galénique comportant du 17 $\beta$ -estradiol sous forme de comprimés vaginaux administrés quotidiennement. Ces comprimés sont des comprimés matriciels comprenant un excipient tel qu'un polymère cellulosique absorbant les traces d'humidité vaginale résiduelle de manière à imprégner  
20 la matrice contenant le principe actif et à libérer celui-ci de façon progressive.  
25

Toutefois, du fait de leur forme galénique particulière, le dosage de ces comprimés doit être relativement élevé pour procurer les résultats voulus, typiquement un dosage de 25  $\mu$ g de 17 $\beta$ -estradiol par comprimé  
30 (un comprimé correspondant à une dose unitaire) pour permettre l'amélioration cytologique, histologique et clinique recherchée de la muqueuse vaginale. Du fait de cette dose relativement élevée, on note d'après les études cliniques une prolifération de l'endomètre chez certaines patientes, signe d'un passage systémique du 17 $\beta$ -estradiol : voir notamment C. Felding et coll., Preoperative Treatment with  $\alpha$ Estradiol in  
35

Women Scheduled for Vaginal Operation for Genital Prolapse. A Randomised, Double-Blind Trial, *Maturitas*, 1992, 15, 241-249.

5 L'un des buts de la présente invention est de proposer une spécialité du type précité, avec une forme galénique particulière permettant de réduire le dosage du 17 $\beta$ -estradiol de manière à éviter le passage systémique malgré l'extrême sensibilité des muqueuses vaginales aux estrogènes, mais tout en procurant une efficacité trophique satisfaisante.

10 Selon l'invention, cette spécialité est caractérisée par une forme galénique unitaire comprenant un estrogène naturel choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol et ses sels en solution ou en suspension dans un agent lipophile, avec une teneur en estrogène correspondant à une dose unitaire équivalente d'au plus 15  $\mu$ g, de préférence moins de 10  $\mu$ g, de 17 $\beta$ -estradiol, un agent hydrophile gélifiant bioadhésif, un agent gélifiant de  
15 l'agent lipophile et un agent hydrodispersible.

Au contact des sécrétions vaginales, l'agent hydrophile bioadhésif se gélifie et, grâce à la présence de l'agent hydrodispersible, la forme galénique s'émulsionne, ce qui permet notamment une diffusion passive directe du principe actif entre l'excipient émulsionné et la muqueuse  
20 vaginale avec laquelle celui-ci est en contact. Le caractère bioadhésif (plus précisément, mucoadhésif) du gélifiant hydrophile permet de rendre l'émulsion collante sur la muqueuse, avec un faible écoulement, procurant ainsi un maintien de longue durée.

Ce maintien de longue durée permet en particulier d'espacer les  
25 applications, qui peuvent n'être que quotidiennes, ou encore moins fréquentes (notamment en phase d'entretien).

L'estrogène, avantageusement micronisé, peut être présent dans la forme galénique soit sous forme libre soit sous forme vectorisée, notamment par encapsulation dans des vecteurs de type nanoparticules tels  
30 que des biovecteurs supramoléculaires.

Dans une première mise en oeuvre, la spécialité est réalisée sous forme de capsule comprenant, d'une part, une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant l'agent lipophile  
35 avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent hydrophile gélifi-

ant bioadhésif, l'agent gélifiant de l'agent lipophile et l'agent hydrodispersible.

Il peut s'agir d'une capsule dure (gélule) ou, avantageusement, d'une capsule molle, c'est-à-dire dans laquelle l'enveloppe externe contient de la glycérine.

Dans ce dernier cas, avantageusement :

- l'agent lipophile est choisi parmi les triglycérides liquides ;
- l'agent hydrophile gélifiant bioadhésif est choisi parmi les acides carboxyvinyles, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'aluminium et leurs mélanges ;
- l'agent gélifiant de l'agent lipophile est la silice colloïdale hydrophobe ;
- l'agent hydrodispersible est choisi parmi les polyoxyéthylène glycols, le 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol et leurs mélanges.
- la composition de la phase interne est : 17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé 2,5 à 15  $\mu$ g ; hydroxypropylcellulose, 120 mg ; silice colloïdale hydrophobe, 50 à 80 mg ; 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol, 400 mg ; triglycérides liquides, q.s. 1600 mg.

Dans une autre mise en oeuvre, la spécialité est réalisée sous forme d'ovules à libération prolongée, comprenant une phase homogène solide dure ou semi-molle non aqueuse contenant l'agent lipophile avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent hydrophile gélifiant bioadhésif, l'agent gélifiant de l'agent lipophile et l'agent hydrodispersible.

Dans ce cas, avantageusement :

- l'agent lipophile est choisi parmi les triglycérides solides à point de fusion d'environ 35° C, la cire de Carnauba, le beurre de cacao et leurs mélanges ;
- l'agent hydrophile gélifiant bioadhésif est choisi parmi les acides carboxyvinyles, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'aluminium et leurs mélanges ;
- l'agent gélifiant de l'agent lipophile est la silice colloïdale hydro-

phobe ;

— l'agent hydrodispersible est choisi parmi les polyoxyéthylène glycols et leurs mélanges ;

— la composition est : 17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé 2,5 à 15  $\mu$ g ; hydroxypropylcellulose, 80 mg ; silice colloïdale hydrophobe, 5 à 60 mg ; polyoxyéthylène glycol, 50 à 200 mg ; acide carboxyvinyle, 8 mg ; triglycérides solides q.s. 1600 mg.

Ces formulations, dans un cas ou dans l'autre présentent de nombreux avantages :

- 10 — elle sont bien tolérées, stables et galéniquement acceptables,
- elle procurent une bioadhésion permettant d'éviter au maximum le phénomène d'écoulement,
- elles assurent la compatibilité des véhicules avec le principe actif,
- elles favorisent l'émulsification du véhicule contenant le principe
- 15 actif avec les sécrétions vaginales en apportant un certain caractère hydrophile.

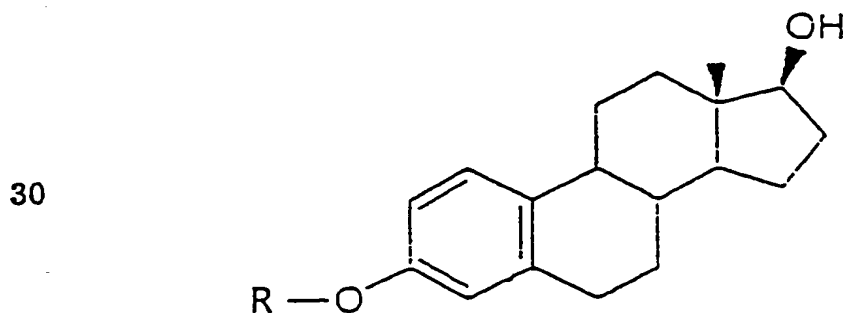
On va maintenant décrire plus en détail les différents aspects de la présente invention, en donnant ensuite divers exemples de formulations.

20

#### *Choix du principe actif*

On choisit pour la spécialité de l'invention un estrogène choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol, ses sels et ses dérivés.

Ce groupe comprend la famille de composés dont la structure chimique répond à la formule générale :



Lorsque R = H, le composé est le 17 $\beta$ -estradiol, qui est l'hormone naturelle produite physiologiquement par les ovaires des femmes fer-

35

tiles et dont la carence est responsable des troubles fonctionnels ressentis chez la patiente ménopausée.

Le 17 $\beta$ -estradiol est un agoniste estrogénique physiologique. Son rôle trophique sur la muqueuse vulvo-vaginale est reconnu et a été largement décrit, de même que la réversibilité des troubles histologiques fonctionnels et cliniques par administration de 17 $\beta$ -estradiol. L'estradiol et ses dérivés (sels) diminuent le pH vaginal et augmentent la différence de potentiel transvaginal, la quantité de sécrétions vaginales et le débit sanguin local.

Chez la femme, des récepteurs à haute affinité pour l'estradiol ont été décelés au niveau de l'épithélium vaginal. Ceux-ci présentent pour l'estradiol radiomarké une affinité voisine de celle calculée pour les récepteurs du myomètre mais leur nombre paraît plus faible. Ces récepteurs se caractérisent par une affinité décroissante pour les composés suivants : 17 $\beta$ -estradiol > estriol > estrone.

Mais alors que le 17 $\beta$ -estradiol se révèle être un agoniste pur, l'estriol, son métabolite naturel, se caractérise par des propriétés d'agoniste partiel, voire d'antagoniste. Un effet antagoniste pourrait se manifester vis à vis de l'estrogène naturel.

Un traitement par le 17 $\beta$ -estradiol présente donc l'avantage de l'additivité des effets en présence de l'estradiol endogène, alors qu'un traitement par l'estriol présente l'inconvénient d'un effet antagoniste vis-à-vis de l'estradiol endogène. De plus, l'estriol, du fait de son activité intrinsèque plus faible que celle du 17 $\beta$ -estradiol, se révèle moins actif que celui-ci (certains auteurs expliquent ce phénomène par une plus grande vitesse de dissociation de ses récepteurs nucléaires).

Comme l'activité présentée par un agoniste partiel est plus dépendante du nombre de récepteurs que celle de l'agoniste complet, la différence d'activité entre ces deux composés estrogéniques est d'autant plus marquée que le taux de récepteurs tissulaires vaginaux paraît plus faible qu'au niveau du myomètre.

En conclusion, vu la haute affinité du 17 $\beta$ -estradiol pour les récepteurs estrogéniques vaginaux et surtout son profil d'activité en tant qu'agoniste complet, cet estrogène naturel constitue un meilleur choix que l'estriol pour obtenir un effet trophique local.



Les mêmes remarques s'appliquent à l'estrone, qui est un précurseur de l'estriol, ainsi qu'aux dérivés de synthèse de l'estradiol tels que notamment le diéthéroxyde d'estradiol (promestriène DCD).

5

### *Choix du dosage*

Le dosage doit être choisi de manière à soulager les troubles locaux en évitant au maximum l'absorption transvaginale.

10 Pour atteindre ces objectifs, on choisit une dose de 10 µg de 17β-estradiol, correspondant à une dose unitaire (administration journalière unique, voire encore moins fréquente).

15 Lorsque le 17β-estradiol est présent à cette dose sous forme micronisée libre, on n'observe qu'un très léger passage systémique, sous forme d'un simple pic plasmatique au bout d'une heure environ après l'administration ; la concentration plasmatique maximale du pic ne dépasse jamais 30 pg/ml, mais elle est bien évidemment très fugace.

Si l'on souhaite néanmoins éviter ce très faible passage, une première solution consiste à réduire la teneur en principe actif, typiquement à des doses de 5 µg ou même 2,5 µg par administration unitaire.

20 Une autre possibilité consiste, en conservant le même excipient, à vectoriser le principe actif au lieu de l'y mettre sous forme libre.

On va expliquer ci-dessous l'intérêt de cette vectorisation et la manière dont on peut la réaliser.

25

### *Vectorisation du 17β-estradiol*

L'un des buts de la vectorisation du 17β-estradiol est d'éliminer l'éventuel passage systémique du principe actif par une libération plus progressive de ce dernier qui aura pour effet d'"étaier" le pic plasmatique en réduisant son amplitude maximale, qui pourra rester toujours inférieure à 50 pg/ml de concentration plasmatique.

Avantageusement, la vectorisation permettra également d'augmenter la durée d'action locale du principe actif.

Ces deux buts peuvent être atteints de la manière suivante.

35 Pour éviter tout passage systémique, la taille du vecteur doit être

suffisamment élevée pour ne pas traverser l'épithélium vaginal. Une taille de l'ordre de 200 nm de diamètre répond à ce critère. Bien entendu, le vecteur doit être compatible avec le 17 $\beta$ -estradiol, permettre son relargage progressif, doit être compatible avec le mucus vaginal et parfaitement toléré.

Pour augmenter la durée d'action, on peut choisir un système de bioadhésion par interactions électrostatiques. En effet, dans des conditions normales, le mucus vaginal est de nature acide (pH de l'ordre de 4) tandis qu'à la ménopause ce pH a tendance à augmenter aux environs de 6. Il est donc intéressant d'apporter en périphérie du vecteur des charges positives qui peuvent ainsi interagir avec les charges négatives du mucus.

Il faut noter que les propriétés acides requises pour une interaction maximale entre le mucus et le vecteur sont réduites en période de ménopause (pH de l'ordre de 6), mais ces conditions de faible acidité peuvent être suffisantes pour une interaction efficace avec les vecteurs.

Un vecteur répondant à ces différentes conditions est par exemple constitué par des nanoparticules (c'est-à-dire des particules dont le diamètre est de l'ordre de quelques dizaines ou au plus quelques centaines de nanomètres) tels que les "biovecteurs supramoléculaires" (BVSM) décrits dans le WO-A-89/11271 (Centre national de la recherche scientifique) et produits par la société Biovector Therapeutics SA.

Ces BVSM, qui sont des vecteurs en eux-mêmes connus, comprennent un noyau hydrophile non liquide, une enveloppe interne de nature lipidique liée au noyau par des liaisons covalentes et une enveloppe externe amphiphile liée à l'enveloppe interne lipidique par des interactions hydrophobes.

Ces vecteurs peuvent être chargés en principe actif, ici par le 17 $\beta$ -estradiol (qui est lipophile) encapsulé dans le vecteur, l'ensemble constituant alors un transporteur de principe actif biomimétique des systèmes de transport endogènes telles que les lipoprotéines.

#### *Exemple de formulation d'une capsule molle*

Pour satisfaire au concept de bioadhésion de la forme galénique de

l'invention et éviter au maximum le phénomène d'écoulement, la phase interne de cette capsule molle renferme dans cet exemple des polymères bioadhésifs hydrophiles gélifiants biocompatibles ayant la propriété d'incorporer au maximum l'humidité des sécrétions vaginales pour  
5 augmenter la viscosité et prolonger ainsi le maintien *in situ* de l'émulsion.

Par ailleurs, le phénomène d'écoulement du contenu lipophile de la phase interne de la capsule est évité par l'emploi d'un agent gélifiant de cet agent lipophile. Dans cet exemple, au moins l'un des ingrédients de  
10 la phase interne favorise l'émulsification avec les sécrétions vaginales du dérivé lipophile qui est le constituant essentiel de la phase grasse.

Une composition typique de la phase interne est la suivante :

17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé	2,5 à 15 $\mu$ g
	(soit 1,5625 à 9,375 ppm)
Hydroxypropylcellulose (Klucel <sup>®</sup> HXF)	120 mg
Silice colloïdale hydrophobe (Aérosil <sup>®</sup> R972)	70 mg
7-glycéril-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol <sup>®</sup> HE)	400 mg
Triglycérides liquides (Miglyol <sup>®</sup> 812)	q.s. 1600 mg

On notera la très faible concentration finale en principe actif, qui est de  $1,5625 \cdot 10^{-6}$  à  $9,375 \cdot 10^{-6}$  pour la plage de doses unitaires indiquée ci-dessus, en particulier de  $6,25 \cdot 10^{-6}$  (0,000625 %) dans le cas correspondant aux essais cliniques dont on rendra compte plus bas.

Cette phase interne est introduite une fois préparée dans une enveloppe externe comportant de la gélatine/glycérine et correspondant à une structure de capsule molle.

Diverses variations de dosage des excipients peuvent être envisagées. Ainsi, la dose de silice hydrophobe peut être comprise entre 50 et  
30 80 mg.

Il est également possible de modifier la composition des excipients.

On peut ainsi remplacer le polymère hydrophile gélifiant bioadhésif (hydroxypropylcellulose) par d'autres composants hydrophiles gélifiants bioadhésifs tels que : acides carboxyviniliques, hydroxypropyl-  
35 cellulose, carboxyméthylcellulose, gélatine, gomme xanthane, gomme

Guar, silicate d'aluminium ou un mélange de deux ou plusieurs des composants précédents.

Quant à l'agent hydrodispersible, le 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol peut être remplacé par un polyoxyéthylèneglycol (PEG).

5

### *Exemple de formulation d'un ovule à libération prolongée*

Dans ce cas, la spécialité comporte une phase homogène solide dure ou semi-molle dont la composition typique est la suivante :

10

17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé	2,5 à 15 $\mu$ g
Hydroxypropylcellulose (Klucel <sup>®</sup> HXF)	80 mg
Silice colloïdale hydrophobe (Aérosil <sup>®</sup> R 972)	40 mg
Polyoxyéthylène glycol (PEG 400)	80 mg
15 Acide carboxyvinyle (Carbopol <sup>®</sup> 974 P)	8 mg
Triglycérides solides (Witespol <sup>®</sup> S 51)	q.s. 1600 mg

Diverses variations de dosage des excipients peuvent être envisagées. Ainsi, la dose de silice colloïdale hydrophobe peut être comprise entre 5 et 60 mg, et celle du PEG entre 50 et 200 mg.

20

Il est également possible de modifier la composition des excipients.

Ainsi, le Witespol<sup>®</sup> S 51 peut être remplacé par de la cire de Car-nauba, du beurre de cacao ou autres triglycérides à point de fusion d'environ 35°C, par exemple de type Ovucire<sup>®</sup>.

25

Les polymères hydrophiles gélifiants bioadhésifs (Klucel<sup>®</sup> et Carbopol<sup>®</sup>) peuvent être remplacés par les mêmes substituants que ceux indiqués plus haut dans l'exemple d'une formulation de capsule molle.

Par ailleurs, le PEG 400 peut être remplacé par un PEG 200 à 4000, en proportions adaptées.

30

### *Essais cliniques*

Les résultats obtenus sur six patientes mettent en évidence les éléments suivants.

35

Tolérance clinique et biologique : Dans les conditions de l'essai, la

tolérance clinique locale et générale de la formulation ci-dessus selon l'invention, présentée sous forme de capsules molles dosées à 2,5 µg, 5 µg et 10 µg a été excellente. Aucun événement indésirable n'a été rapporté. La tolérance biologique a été excellente. Aucune anomalie ayant une signification clinique n'a été rapportée.

Analyse pharmacocinétique : Du point de vue pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques d'estradiol demeurent non quantifiables chez l'ensemble des sujets après administration des doses faibles (2,5 et 5 µg) et chez la moitié des sujets à la dose forte (10 µg). Chez les trois autres sujets, des taux d'estradiol supérieurs à la limite de quantification n'ont été mesurés après traitement que dans quelques échantillons (2 ou 3) et ne dépassent pas 30 pg/ml.

En ce qui concerne l'estrone, les concentrations mesurées après traitement sont en général du même ordre de grandeur que celles mesurées avant traitement. En effet, lorsque les taux d'estrone sont plus élevés après traitement (2 ou 3 sujets par groupe selon le groupe), la concentration la plus forte ne dépasse pas de plus de 22 % (sujet n° 02), 34 % (sujet n° 06) et 26 % (sujet n° 06) les valeurs mesurées avant traitement, à 2,5 µg, 5 µg et 10 µg de 17β-estradiol respectivement. Dans tous les cas, les concentrations d'estrone ne dépassent jamais 30 pg/ml. L'examen des profils de concentrations plasmatiques d'estrone montre qu'il n'existe pas de proportionnalité entre les  $C_{max}$  ou les SSC et la dose administrée.

Conclusion générale : Après administration vaginale unique d'une capsule molle dosée à 2,5 µg, à 5 µg et à 10 µg de 17β-estradiol, la tolérance clinique a été excellente pour l'ensemble des six sujets inclus dans l'essai. La tolérance biologique a été également excellente. Aucune anomalie ayant une signification clinique n'a été rapportée.

Du point de vue pharmacocinétique, la résorption vaginale de l'estradiol est nulle après administration des capsules dosées à 2,5 et 5 µg de 17β-estradiol. Après administration de la capsule dosée à 10 µg de 17β-estradiol, l'estradiol reste indétectable au niveau plasmatique chez trois sujets sur six. Pour les autres sujets, quelques concentrations plasmatiques d'estrone montrent que les taux mesurés après traitement sont comparables aux taux mesurés avant traitement. On peut

donc conclure de cette étude que l'absorption vaginale de l'estradiol à partir des capsules molles dosées de 2,5 µg à 10 µg de 17β-estradiol est quasiment nulle sur la gamme des doses testées.

On notera en particulier l'absence de pic supérieur à 50 pg/ml, limite au-delà des effets secondaires pourraient apparaître chez certains sujets (*supra*). La forme libre, micronisée, du 17β-estradiol se révèle ici pleinement satisfaisante, et ne nécessite pas le recours à une forme vectorisée pour éviter le dépassement du seuil de 50 pg/ml. Cette forme vectorisée serait cependant envisageable, si l'on souhaitait prolonger le temps d'action du principe actif.

---

15

20

25

30

35

## REVENDICATIONS

1. Une spécialité pharmaceutique pour traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale, notamment chez la  
5 femme ménopausée, caractérisée par une forme galénique unitaire comprenant un estrogène naturel choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol et ses sels en solution ou en suspension dans un agent lipophile, avec une teneur en estrogène correspondant à une dose unitaire équivalente d'au plus 15  $\mu$ g, de préférence moins de 10  $\mu$ g, de 17 $\beta$ -estradiol, un agent  
10 hydrophile gélifiant bioadhésif, un agent gélifiant de l'agent lipophile et un agent hydrodispersible.

2. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle l'estrogène est présent sous forme libre, avantageusement micronisée.

15

3. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle l'estrogène est présent sous forme vectorisée, avantageusement micronisée.

4. La spécialité de la revendication 3, dans laquelle l'estrogène est  
20 vectorisé par encapsulation dans des vecteurs de type nanoparticules.

5. La spécialité de la revendication 4, dans laquelle l'estrogène est vectorisé par encapsulation dans des vecteurs particuliers de type bio-vecteurs supramoléculaires.

25

6. La spécialité de la revendication 1, sous forme de capsule comprenant, d'une part, une enveloppe externe solide dure ou molle contenant de la gélatine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant l'agent lipophile avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent hydrophile gélifiant bioadhésif, l'agent  
30 gélifiant de l'agent lipophile et l'agent hydrodispersible.

7. La spécialité de la revendication 6, sous forme de capsule molle, dans laquelle l'enveloppe externe contient de la glycérine.

35

8. La spécialité de la revendication 6, dans laquelle l'agent lipophile est choisi parmi les triglycérides liquides.

5 9. La spécialité de la revendication 6, dans laquelle l'agent hydrophile géifiant bioadhésif est choisi parmi les acides carboxyviniliques, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'aluminium et leurs mélanges.

10 10. La spécialité de la revendication 6, dans laquelle l'agent géifiant de l'agent lipophile est la silice colloïdale hydrophobe.

15 11. La spécialité de la revendication 6, dans laquelle l'agent hydrodispersible est choisi parmi les polyoxyéthylène glycols, le 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol et leurs mélanges.

12. la spécialité de la revendication 6, dans laquelle la composition de la phase interne est :

	17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé	2,5 à 15 $\mu$ g
20	Hydroxypropylcellulose	120 mg
	Silice colloïdale hydrophobe	50 à 80 mg
	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol	400 mg
	Triglycérides liquides	q.s. 1600 mg

25 13. La spécialité de la revendication 1, sous forme d'ovule à libération prolongée comprenant une phase homogène solide dure ou semi-molle non aqueuse contenant l'agent lipophile avec l'estrogène en solution ou en suspension, l'agent hydrophile géifiant bioadhésif, l'agent géifiant de l'agent lipophile et l'agent hydrodispersible.

30

14. La spécialité de la revendication 13, dans laquelle l'agent lipophile est choisi parmi les triglycérides solides à point de fusion d'environ 35° C, la cire de Carnauba, le beurre de cacao et leurs mélanges.

35 15. La spécialité de la revendication 13, dans laquelle l'agent hy-



drophile gélifiant bioadhésif est choisi parmi les acides carboxyvinyles, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'aluminium et leurs mélanges.

5

16. La spécialité de la revendication 3, dans laquelle l'agent gélifiant de l'agent lipophile est la silice colloïdale hydrophobe.

10 17. La spécialité de la revendication 13, dans laquelle l'agent hydrodispersible est choisi parmi les polyoxyéthylène glycols et leurs mélanges.

18. la spécialité de la revendication 13, dont la composition est :

17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé	2,5 à 15 $\mu$ g
15 Hydroxypropylcellulose	80 mg
Silice colloïdale hydrophobe	5 à 60 mg
Polyoxyéthylène glycol	50 à 200 mg
Acide carboxyvinyle	8 mg
Triglycérides solides	q.s. 1600 mg

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .onal Application No  
PCT/FR 96/01555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 103 995 (CILAG AG) 28 March 1984  see claims 1-3 see page 2, line 5 - page 3, line 35	1,2,6, 8-11, 13-17
Y	US,A,5 019 395 (MAJID MAHJOUR, ET AL.) 28 May 1991  see claims 1,3 see column 3, line 25 - line 28	1,2,6, 8-11, 13-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1997

Date of mailing of the international search report

29.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 96/01555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-103995	28-03-84	AU-B- 557476	24-12-86
		AU-A- 1833483	01-03-84
		CA-A- 1207231	08-07-86
		GB-A,B 2126086	21-03-84
		HK-A- 99986	24-12-86
		JP-C- 1880890	21-10-94
		JP-B- 6006530	26-01-94
		JP-A- 59055817	31-03-84
		US-A- 4698359	06-10-87
-----			
US-A-5019395	28-05-91	AU-A- 3025889	14-09-89
		DE-T- 68907081	21-10-93
		EP-A- 0332147	13-09-89
		EP-A- 0499662	26-08-92
		ES-T- 2056981	16-10-94
		IE-B- 62871	08-03-95
		JP-A- 1272519	31-10-89
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. : Internationale No  
PCT/FR 96/01555

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 103 995 (CILAG AG) 28 Mars 1984  voir revendications 1-3 voir page 2, ligne 5 - page 3, ligne 35 ---	1,2,6, 8-11, 13-17
Y	US,A,5 019 395 (MAJID MAHJOUR, ET AL.) 28 Mai 1991  voir revendications 1,3 voir colonne 3, ligne 25 - ligne 28 -----	1,2,6, 8-11, 13-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29.01.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No  
PCT/FR 96/01555

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-103995	28-03-84	AU-B- 557476	24-12-86
		AU-A- 1833483	01-03-84
		CA-A- 1207231	08-07-86
		GB-A,B 2126086	21-03-84
		HK-A- 99986	24-12-86
		JP-C- 1880890	21-10-94
		JP-B- 6006530	26-01-94
		JP-A- 59055817	31-03-84
		US-A- 4698359	06-10-87
US-A-5019395	28-05-91	AU-A- 3025889	14-09-89
		DE-T- 68907081	21-10-93
		EP-A- 0332147	13-09-89
		EP-A- 0499662	26-08-92
		ES-T- 2056981	16-10-94
		IE-B- 62871	08-03-95
		JP-A- 1272519	31-10-89